

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年10月14日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/087103 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 9/107, 47/34, 47/42, 31/409, A61P 27/02

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外(HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号イナバビル3階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004412

(22) 国際出願日: 2004年3月29日 (29.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-089485 2003年3月28日 (28.03.2003) JP
特願2003-151876 2003年5月29日 (29.05.2003) JP
特願2003-313808 2003年9月5日 (05.09.2003) JP

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).



(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ナノキャリア株式会社 (NANOCARRIER KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒2770882 千葉県柏市柏の葉5丁目4番地6 Chiba (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 片岡 一則 (KATAOKA, Kazunori) [JP/JP]; 〒1650031 東京都中野区上鷺宮5-17-22 Tokyo (JP). 玉置 泰裕 (TAMAKI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1140024 東京都北区西ヶ原3-2-1-303 Tokyo (JP). 原田 敦史 (HARADA, Atsushi) [JP/JP]; 〒5918023 大阪府堺市中百舌鳥町6-1034-6, 3-1413 Osaka (JP). 田坂 文孝 (TASAKA, Fumitaka) [JP/JP]; 〒5750003 大阪府四条畷市岡山東3-2-11-205 Osaka (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: OPHTHALMIC DRUG DELIVERY SYSTEM USING POLYMER MICELL

A1

(54) 発明の名称: 高分子ミセルを用いた眼科用 ドラッグデリバリーシステム

WO 2004/087103

(57) Abstract: The current situation is such that it is difficult for drugs to reach posterior tissues of eyeball, such as choroid and retina, with the result that treating diseases in such regions is difficult. Thus, how to attain effective delivery of drugs is of importance. It has been found that effective delivery of drugs to posterior tissues of eyeball, such as choroid and retina, especially those wherein vascularization has occurred can be accomplished by systemic administration, especially intravenous administration of polymer micro-carried out, choroidal neo-vessels can be effectively choked so as to be useful for the treatment of age-related macular degeneration.

(57) 要約: 脈絡膜や網膜等の後眼部組織には薬物が到達しにくく、それらの部位における疾患の治療は困難なのが現状であり、いかにして薬物を効果的に送達するかが課題である。本発明者らは、薬物を内包した高分子ミセルを後眼部組織に効果的に送達できることを見出すと共に、薬物として光感受性物質を用いPDT施行すると脈絡膜新生血管を効果的に閉塞することができ、加齢黄斑変性の治療に有用であることを見出した。

明 細 書

高分子ミセルを用いた眼科用ドラッグデリバリーシステム

5 技術分野

本発明は、眼疾患の治療薬として有用な薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達させることを特徴とする眼科用ドラッグデリバリー¹⁰システムに関する。本発明のドラッグデリバリーシステムは、薬物として光感受性物質を用いると、光力学療法に効果的に応用でき、脈絡膜新生血管を閉塞することにより加齢黄斑変性等の治療に供することができる。

15 背景技術

高分子ミセルは、基本的に親水性高分子連鎖を外殻（シェル）、疎水性高分子連鎖を内核（コア）として形成されるナノ粒子であり、薬物の可溶化や送達用担体として種々研究されている。例えば、親水性高分子連鎖としてポリアルキレンオキシド、ポリリンゴ酸、ポリアスパラギン酸等を用い、疎水性高分子連鎖として疎水性ポリアミノ酸、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル等を用いたブロック共重合体の薬物担持用担体に関する報告（日本特許 第2777530号公報）、薬物としてアムホテリンB等のポリエン系抗生物質を前記のようなブロック共重合体に閉じ込めたミセルに関する報告（日本特許 第3220069号公報）、水難溶性薬物を含有する高分子ミセルの調製方法に関する報告（日本特許公

開 平 1 1 - 3 3 5 3 6 7 号公報、日本特許公開 2 0 0 1
- 2 2 6 2 9 4 号公報、日本特許公開 2 0 0 3 - 2 6 8 1
2 号公報)、ポリエチレングリコール等の親水性高分子連鎖お
よびポリアミンやポリカルボン酸等の荷電性高分子連鎖を含
5 むブロック共重合体とポリペプチドやポリブソイドペプチド
等の高分子電解質とから形成されるコアーシェル構造のポリ
イオンコンプレックスミセルの安定化方法に関する報告(日本
特許公開 2 0 0 1 - 1 4 6 5 5 6 号公報)がある。

また、高分子ミセルに薬物を内包させた溶液を調製し、そ
れを点眼投与することにより薬物の角膜透過性を向上させた
10 報告(アメリカ特許公開 2 0 0 2 / 0 0 6 4 5 1 3 号公報)や、前房への DDS を図った報告(日本特許公開 平 1 0 - 5
1 0 2 9 3 号公報)がある。

しかし、これらの報告には薬物の脈絡膜、網膜等の後眼部
15 組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織への送達
可能性については記載されていない。

また、光感受性物質を静脈注射等の方法により投与後、患部
にレーザー光を当て、発生するラジカルにより脈絡膜新生血管
20 を閉塞させ、加齢黄斑変性 (AMD、age-related macular
degeneration) を治療する方法、すなわち光力学療法 (PDT、
photodynamic therapy) が加齢黄斑変性の治療に有用である
ことが報告されている (VISION TIMES 8巻、第2号、7 -
9頁 (2 0 0 1))。この AMD の治療に用いる光感受性物質
としては、ポルフィリン誘導体がよく知られており、VISION
25 TIMES 8巻、第2号、7 - 9頁 (2 0 0 1) には、verteporfin、
SnET2、ATX-S10、MV6401 等が紹介されている。中でも
verteporfin は既に米国等で AMD の治療に実際に用いられて

いる。

また、癌等の PDT に用いられるポルフィリン誘導体として、
temoporfin (Scrip Daily Online、2001年1月28日、
S00716156) talaporfin (Scrip Daily Online、2001年1
5月15日、S00693630) 等が知られている。

さらに、PDT に用いられるポルフィリン誘導体として、幾
多の特許出願がある。例えば、アメリカ特許第 5 7 0 7 9 8
6 号明細書、WO 2.0 0 1 / 8 2 8 6 0、日本公表特許平 1
1 — 5 0 2 5 2 0、日本公表特許 2 0 0 1 — 5 1 4 6 5 8、
10 WO 2 0 0 2 / 9 6 3 6 5 等がある。

しかし、上記のいずれの文献にも高分子ミセルを用いる技
術に関する記載はない。

一方、高分子ミセルに光感受性物質を内包させ、PDT に用
いる技術が報告されている（日本特許 第 3 4 2 2 4 8 1 号
15 公報）。そこには、光感受性物質であるポルフィリン誘導体と
してデンドリマー型ポルフィリンが記載され、癌等の PDT に
好適に用い得ることが記載されている。しかし、日本特許 第
3 4 2 2 4 8 1 号公報には眼科応用は記載されておらず、光
感受性物質の後眼部組織への送達可能性は未知で、ましてや
20 AMD への適用可能性を予測できるものではない。

発明の開示

眼疾患の治療には薬物を点眼投与するのが一般的であるが、
点眼投与では脈絡膜や網膜等の後眼部組織に薬物が殆ど到達
25 せず、それらの部位における疾患の治療は困難なのが現状で
あり、いかにして薬物を後眼部組織に効果的に送達するかが

課題となっている。

また、後眼部疾患には難治性疾患が多く、その中で AMD は脈絡膜血管新生により引き起こされ、失明の主要原因の一つとされている。特に滲出性 AMD は重度視力障害を引き起こす疾病であり、その治療は非常に困難なものである。最近、この滲出性 AMD の治療方法として、光感受性物質を用いた PDT が開発された。その光感受性物質の代表的なものがポルフィン誘導体で、従来の技術の項で述べたように様々なポルフィン誘導体が開発されている。この PDT は光感受性物質を静脈注射等により投与後、患部に集積した光感受性物質にレーザー光を照射してラジカル（一重項酸素）を発生させ、その一重項酸素により新生血管を閉塞させ AMD の治療を図るものであるが、レーザー光の照射は眼組織に影響を与えるので、従来の技術では、反復継続して照射することが難しく、ある程度の期間失明に至るのを防ぐに留まっていた。

そこで、薬物の送達担体として研究されている高分子ミセルに着目し、鋭意研究を行った結果、薬物を内包した高分子ミセルを静脈投与することにより、薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達できることを見出した。

また、高分子ミセルを用いると光感受性物質を安定化させると共に、効果的に脈絡膜新生血管に集積させることができるので、低いレーザー照射量でも効果的な新生血管の閉塞を可能にし、さらに高分子ミセルを用いると光感受性物質の水溶化ができるので投与がし易くなることを見出した。

本発明は、薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、薬物を後眼部組織に効果的に送達させることを特徴と

する眼科用 ドラッグデリバリーシステムに関する。

本発明で用いる高分子ミセルは、基本的に親水性高分子連鎖を外殻（シェル）、疎水性高分子連鎖を内核（コア）として形成されるナノ粒子であり、その粒子径は 10 nm 以上、1500 nm 以下で、数十 nm 程度が好ましい。高分子ミセルとしては、公知のミセル、例えば、前述の 1 番目から 6 番目までの日本特許公報または特許公開公報に記載されているようなミセルを用いることができる。

親水性高分子連鎖としては、ポリオキシエチレン等のポリアルキレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリリンゴ酸、ポリアスパラギン酸等が用いられる。疎水性高分子連鎖としては、ポリラクトン、疎水性ポリアミノ酸、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル等が用いられ、親水性高分子連鎖と疎水性高分子連鎖がブロック共重合体を形成している。20 内核（コア）としてポリアスパラギン酸等のポリペプチド、ポリアミン、ポリカルボン酸等のアニオン性またはカチオン性の荷電性高分子連鎖を用いることもできる。また、それらの荷電性高分子連鎖とポリリジン等のポリペプチドやポリプロソイドペプチド等の高分子電解質とを内核とするコアーシェル型ポリイオンコンプレックスも好適に用いることができる。

薬物を内包させる方法も公知の方法に準じて行えばよく、薬物を物理的にミセル内に閉じ込める方法、ミセルを形成する高分子と共有結合させる方法や、薬物がイオン性の場合、荷電性高分子連鎖を用いてそれとイオン結合させる方法が用いられる。25

本発明は薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達させること

に特徴があつて、薬物の種類には何ら制約はなく、脈絡膜、網膜等の後眼部組織疾患の治療に用いられるものであればよい。

5 薬物を内包させた高分子ミセルの投与方法としては、特に制約はないが、静脈注射が好ましい。

本発明の効果は、実施例の項で詳しく述べるが、蛍光標識した高分子ミセルをラット脈絡膜新生血管 (CNV) モデルに全身投与 (静脈注射) した際の高分子ミセルの眼内移行について検討した。その結果、投与 1 時間後では脈絡膜毛細血管板および CNV に一致した強い蛍光の集積を認めた。投与 2 4 時間後では正常脈絡膜毛細血管板の蛍光は減弱したが、CNV に一致した強い蛍光の集積が残存していた。即ち、高分子ミセルは CNV に対して高い集積性があり、CNV に対する DDS として有効であることが分かった。

15 また、薬物として光感受性物質を用いると、AMD の治療に効果的に用いることができる。光感受性物質としては、特に制約はないが、従来の技術の項で示したようなポルフィン誘導体が好ましく、デンドリマー型ポルフィリン、verteporfin、SnET2、ATX-S10、MV6401、temoporfin、talaporfin 等が例示され、特にデンドリマー型ポルフィリンが好ましい。

光感受性物質の担体として、高分子ミセルを用いると、光感受性物質を安定化させると共に、後述の実施例でも明らかのように、効果的に CNV に集積させることができ、低いレーザー照射量でも効果的な新生血管の閉塞を可能にする。従つて、眼組織への影響も少なく長期反復継続治療が可能であり、AMD の完治も期待できる。

また、PDT に用いられる光感受性物質には難水溶性のもの

が多く、リポソーム製剤にする等の工夫がなされ投与されているが、その場合には一定間隔で長時間をかけて静脈投与する必要もあり、患者にとっての負担も大きくなる。高分子ミセルを用いると光感受性物質の水溶化ができるので、通常の静脈注射等による投与も可能で、上記のような患者の負担も解消できる。
5

さらに、PDTには皮膚の光線過敏性の問題もあるが、光感受性物質としてデンドリマー型ポルフィリンを用いると、光線過敏性はほとんど見られず、デンドリマー型ポルフィリン
10 の優れた特性が認められた。

図面の簡単な説明

図 1-1 は、DPZn と LLC 細胞をインキュベートしたときの蛍光顕微鏡写真である。

15 図 1-2 は、DPZn 内包高分子ミセルと LLC 細胞をインキュベートしたときの蛍光顕微鏡写真である。

図 2-1 は、DPZn 内包高分子ミセルの CNV への集積性を調べた 0. 25 時間後の蛍光顕微鏡写真である。

20 図 2-2 は、DPZn 内包高分子ミセルの CNV への集積性を調べた 1 時間後の蛍光顕微鏡写真である。

図 2-3 は、DPZn 内包高分子ミセルの CNV への集積性を調べた 4 時間後の蛍光顕微鏡写真である。

図 2-4 は、DPZn 内包高分子ミセルの CNV への集積性を調べた 24 時間後の蛍光顕微鏡写真である。

25

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明の実施例をいくつか挙げる。

実施例 1

(蛍光標識した高分子ミセルの調製)

親水性高分子連鎖としてポリエチレングリコール (PEG)、
アニオン性高分子連鎖としてポリアスパラギン酸 (P(Asp))
5 を一分子内に有するジブロック共重合体を水に分散させ、
FITC 標識したポリリジン (FITC-P(Lys)) と混合することにより、P(Asp)と FITC-P(Lys)からなるポリイオンコンプレックス (PIC) を内核、PEG を外殻に配したコアーシェル型 PIC ミセル溶液 (5 mg / mL) を調製した。

10 (脈絡膜新生血管 (CNV) モデルの作製)

BN ラットに 5 % 塩酸ケタミン注射液および 2 % 塩酸キシリジン注射液の混合液 (7 : 1) 1 mL / kg を筋肉内投与することによりラットを全身麻酔し、0.5 % トロピカミド - 0.5 % 塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた
15 後、半導体レーザー光凝固装置により光凝固を行った。光凝固は、眼底後局部において、太い網膜血管を避け、焦点を網膜深層に合わせて 1 眼につき 6ヶ所散在状に実施した (凝固条件: スポットサイズ 75 μm、出力 200 mW、凝固時間 0.05 秒)。光凝固後、眼底撮影を行い、レーザー照射部位
20 を確認した。

(高分子ミセルの投与方法)

PIC ミセルを、レーザー照射 7 日後に静脈内へ 400 μL 投与した。比較群として FITC、および FITC-P(Lys)を 5 mg / mL になるよう生理食塩水に溶解し、同様に投与した。

25 (評価方法)

投与後、所定時間に眼球を摘出し、凍結組織切片を作製した後に蛍光顕微鏡により脈絡膜新生血管部位への蛍光の漏出

を定性的に観察した。

(結果)

PIC ミセル投与群では、投与 1 時間後には脈絡膜毛細血管板および脈絡膜新生血管に一致した強い蛍光の集積を認めた。
5 投与 24 時間後では脈絡膜血管板の蛍光は減弱したが、脈絡膜新生血管に一致した強い蛍光の集積が残存しており、蛍光は、168 時間後においても認めた。

FITC 投与群では、投与 1 時間後には脈絡膜毛細血管板および脈絡膜新生血管に一致した強い蛍光の集積が認められたが、
10 24 時間後以降では蛍光は認められなかった。

FITC-P(Lys) 投与群では、投与 1 時間後にはその毒性のために死亡した。

実施例 2

薬物として光感受性物質であるデンドリマー型ポルフィリ
15 ン (DP) を用い、細胞内への取り込み性を調べた。

(DP を内包する高分子ミセルの調製)

DP を内包する高分子ミセルは、日本特許 第 34224
81 号公報の実施例 1 に従って調製した (以下の実施例において同じ)。

20 ここで用いた DP は、日本特許 第 3422481 号公報の実施例 1 に記載のアニオン性ポルフィリンデンドリマー [32 (-) (L3)₄ PZn] である (以下、DPZn という)。
(細胞内取り込み性試験)

25 DPZn を内包した高分子ミセル (以下、DPZn/高分子ミセルという) と LLC (Lewis Lung Carcinoma) 細胞とを暗所で 37 °C、8 時間、リン酸緩衝液中でインキュベートした。リン酸緩衝液で洗浄後、細胞内への取り込みを蛍光顕微鏡で

定的に観察した。

比較対照として、DPZn と LLC 細胞とを同条件でインキュベートした。

（結果）図 1 に示すように、DPZn／高分子ミセルは DPZn 比 5 べて明らかに多く細胞内に取り込まれており、高分子ミセル化することによる効果は明らかである。

実施例 3

薬物として DPZn を用い、CNVへの集積性を調べた。

（投与方法）

10 実施例 1 に準じて CNV を発症させたラットに DPZn／高分子ミセルを静脈投与した。

（評価方法および結果）

投与後、所定時間に眼球を摘出し、凍結組織切片を作製した後に蛍光顕微鏡により CNV への集積を定的に観察した 15 ところ、図 2 に示すように、投与後 0.25 時間、1 時間、4 時間および 24 時間ににおいて CNV 部位に一致した高い集積性が認められた。

実施例 4

20 薬物として DPZn を用い、皮膚に対する光線過敏症を調べた。

（投与方法）

実施例 1 に準じて CNV を発症させたラットの腹部を剃毛し、翌日 DPZn／高分子ミセルを静脈投与した。

比較対照として、フォトフリンを同条件で投与した。

（評価方法および結果）

投与 4 時間後、キセノンランプを剃毛部に照射し（波長：

377-700 nm、出力密度：30 mW/cm²、照射面

積：4 cm²）、経時的に観察したところ、DPZn／高分子ミセル投与群では照射後2週間においても光線過敏症は認められなかつたが、フォトフリン投与群では照射1日後から光線過敏症が認められた。

5 実施例 5

薬物としてDPZnを用い、PDT施行によるCNV閉塞効果を調べた。

（投与方法およびPDT施行）

DPZn／高分子ミセルを生理食塩水に溶解し（1.5 mg / 10 ml : DPZn換算）、その溶液400 μlを実施例1に準じてCNVを発症させたラット（1群4匹）に静脈投与した。投与0.25時間および4時間後にPDT用レーザーを照射した（レーザー波長：438 nm、出力密度：600 mW / cm²、スポットサイズ：1120 μm）。照射量は、5、10, 15 25、50、100 J / cm²とした。

PDT用レーザー照射の1日および7日後にフルオレセインを静脈投与し、眼底カメラにてCNVからのフルオレセインの漏出を観察し、CNVの閉塞効果を評価した。

（結果）

20 結果を表1および2に示す。CNV閉塞割合は平均値で示す（1群4匹）。

表1: DPZn/高分子ミセル投与0.25時間後にPDT施行

レーザー照射量 (J/cm ²)	CNV閉塞割合 (%)	
	PDT施行1日後	PDT施行7日後
0	33.3	25.0
5	83.3	83.3
10	30.4	43.5
25	73.9	82.6
50	77.3	86.4
100	66.7	83.3

表2: DPZn/高分子ミセル投与4時間後にPDT施行

レーザー照射量 (J/cm ²)	CNV閉塞割合 (%)	
	PDT施行1日後	PDT施行7日後
5	63.6	81.8
10	75.0	81.3
25	88.8	83.3
50	73.3	80.0
100	90.9	81.8

これらの表に示した結果から明らかなように、高分子ミセルにポルフィリンを内包すると、低いレーザー照射量でも十分なCNVの閉塞効果が認められ、またその効果の持続性も認められた。

このことから、本発明はAMDの治療に非常に有用であることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

本発明は、眼疾患の治療薬として有用な薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達させることを特徴とする眼科用ドラッグデリバリーシステムに関する。本発明のドラッグデリバリーシステムは、薬物として光感受性物質を用いると、光力学療法に効果的に応用でき、脈絡膜新生血管を閉塞することにより加齢黄斑変性等の治療に供することができる。

請求の範囲

1. 薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、
薬物を後眼部組織に効果的に送達させることを特徴とする眼
5 科用ドラッグデリバリーシステム。
2. 高分子ミセルが親水性高分子連鎖を外殻に疎水性高分子連鎖を内核とするブロック共重合体で形成されている請求
項1記載のドラッグデリバリーシステム。
3. 親水性高分子連鎖がポリオキシエチレンまたはポリエ
10 チレングリコールである請求項2記載のドラッグデリバリ
システム。
4. 疎水性高分子連鎖がポリラクトンである請求項2記載
のドラッグデリバリーシステム。
5. 高分子ミセルが親水性高分子連鎖を外殻に荷電性高分子連鎖を内核とするブロック共重合体で形成されている請求
15 項1記載のドラッグデリバリーシステム。
6. 荷電性高分子連鎖がポリアミン、ポリカルボン酸またはポリペプチドである請求項5記載のドラッグデリバリーシ
ステム。
- 20 7. 高分子ミセルが親水性高分子連鎖を外殻に荷電性高分子連鎖と高分子電解質とを内核とするコアーシェル型ポリイ
オノンコンプレックスである請求項1記載のドラッグデリバリ
ーシステム。
8. 荷電性高分子連鎖がアニオン性高分子連鎖である請求
25 項7記載のドラッグデリバリーシステム。
9. アニオン性高分子連鎖がポリアスパラギン酸である請
求項8記載のドラッグデリバリーシステム。

10. 荷電性高分子連鎖がポリアミンまたはポリカルボン酸である請求項7記載のドラッグデリバリーシステム。

11. 高分子電解質がポリペプチドである請求項7記載のドラッグデリバリーシステム。

5 12. 高分子電解質がポリリジンである請求項11記載のドラッグデリバリーシステム。

13. 高分子ミセルの粒子径が10nm以上、100nm以下である請求項1～12記載のドラッグデリバリーシステム。

10 14. 投与方法が静脈注射である請求項1～12記載のドラッグデリバリーシステム。

15. 後眼部組織が脈絡膜または網膜である請求項1～14記載のドラッグデリバリーシステム。

16. 後眼部組織が新生血管を発生したものである請求項15記載のドラッグデリバリーシステム。

17. 薬物が光感受性物質である請求項1～16記載のドラッグデリバリーシステム。

18. 光感受性物質が光力学療法に用いられるものである請求項17記載のドラッグデリバリーシステム。

20 19. 脉絡膜新生血管の閉塞に使用する請求項18記載のドラッグデリバリーシステム。

20. 加齢黄斑変性の治療に使用する請求項18記載のドラッグデリバリーシステム。

21. 光感受性物質がポルフィリン誘導体である請求項125記載のドラッグデリバリーシステム。

22. ポルフィリン誘導体がデンドリマー型ポルフィリンである請求項18記載のドラッグデリバリーシステム。

23. 高分子ミセルに内包させた光感受性物質を活性成分とし、光力学療法により脈絡膜新生血管を閉塞することを特徴とする加齢黄斑変性治療剤。

24. 光感受性物質がポルフィリン誘導体である請求項2
5 3記載の加齢黄斑変性治療剤。

25. ポルフィリン誘導体がデンドリマー型ポルフィリンである請求項23記載の加齢黄斑変性治療剤。

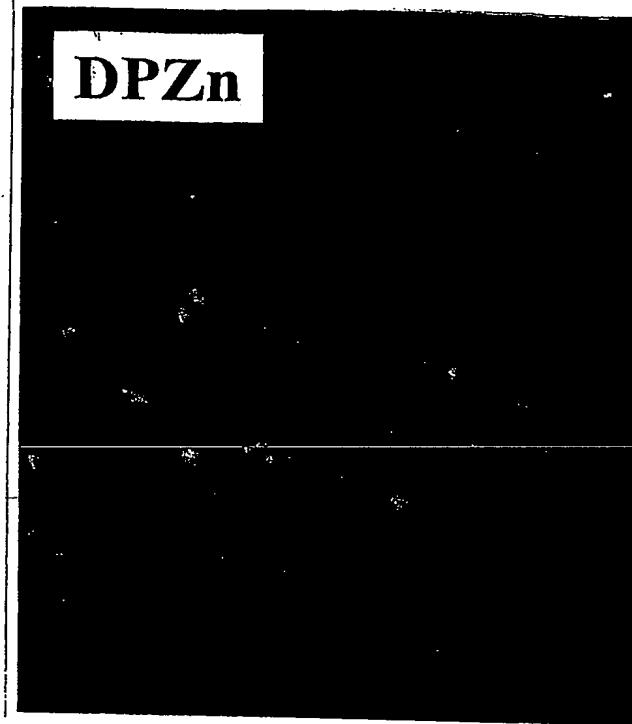


Fig. 1-1

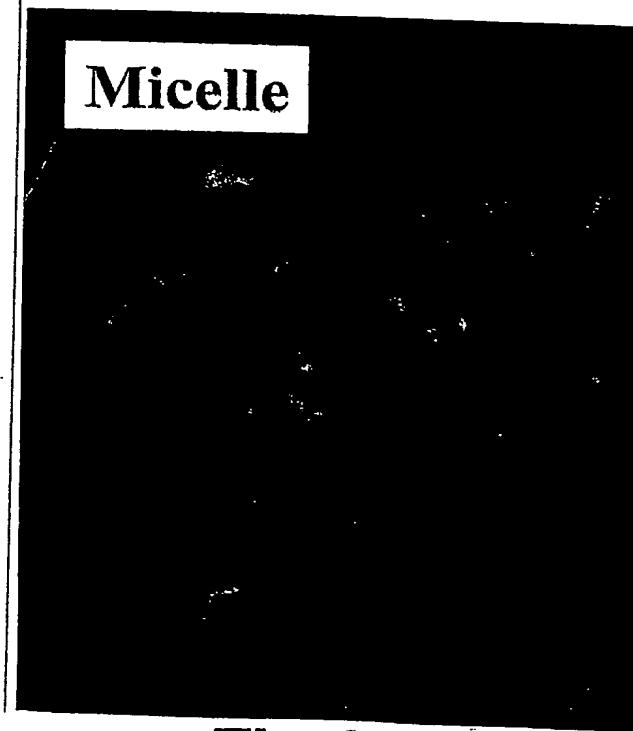


Fig. 1-2

1/2

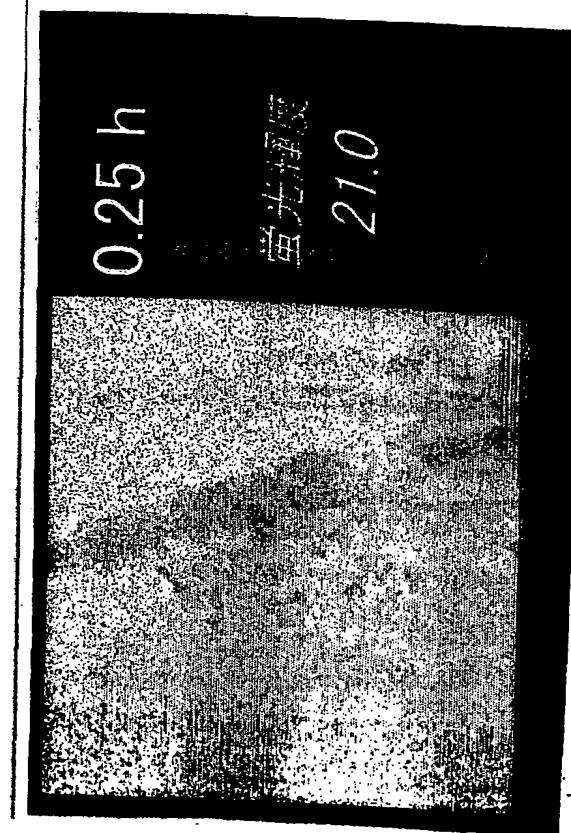


Fig.2-1

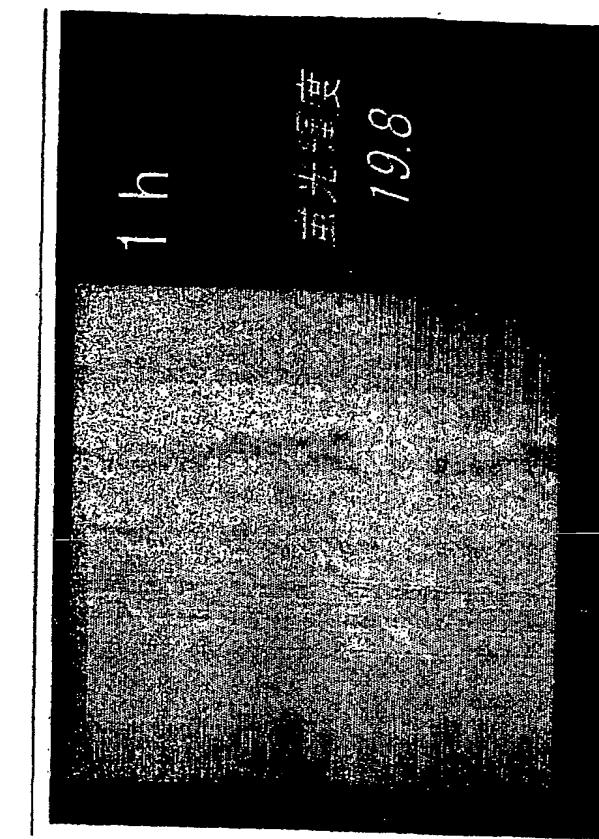


Fig.2-2

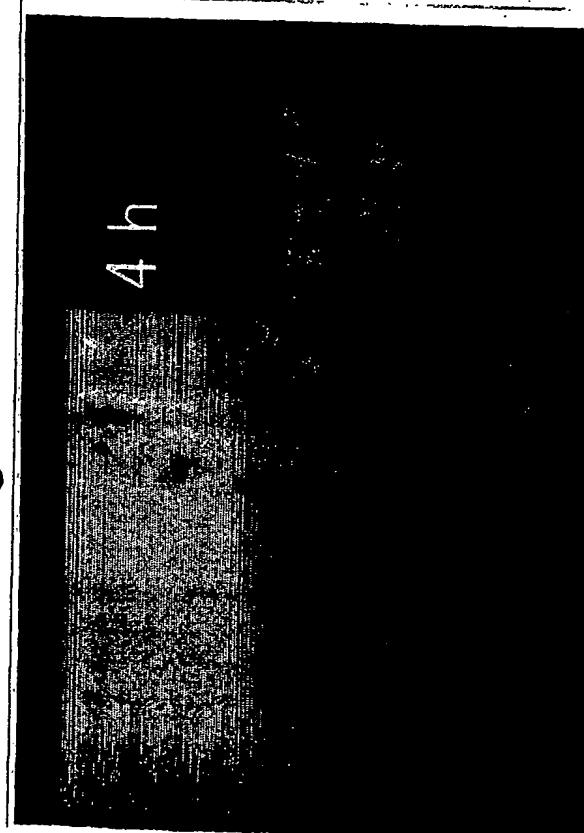


Fig.2-3

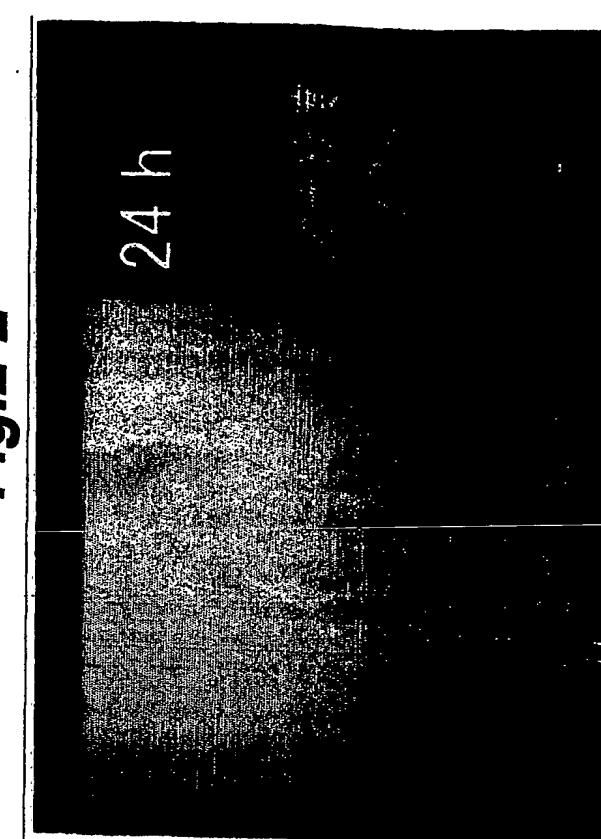


Fig.2-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1' A61K9/107, 47/34, 47/42, 31/409, A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1' A61K9/107, 47/34, 47/42, 31/409

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-206885 A (Japan Science and Technology Corp.), 31 July, 2001 (31.07.01), Claims; examples; Par. Nos. [0008] to [0052] & EP 1253150 A1 & WO 01/55151 A1	1-25
Y	Shmidt-Erfurth, U. et al., Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration, ARCH. OPHTHALMOL., 1999, Vol.117, pages 1177 to 1187	1-25
Y	Wu, R.P. et al., INCORPORATION EFFICIENCY OF PORPHYRINS IN MICELLES., ABSTRACTS PAP.224TH ACS NATIONAL MEET., 2002, CHED-181	1-25

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 July, 2004 (23.07.04)Date of mailing of the international search report
10 August, 2004 (10.08.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004412

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Masayuki YOKOYAMA, "Biryushi Carriel ni yoru Passive Targetting", Drug Delivery System, 1999, Vol.14, No.6, pages 449 to 457	1-25
A	Stapert, H.R. et al., Polyion Complex Micelles Encapsulating Light-Harvesting Ionic Dendrimer Zinc Porphyrins, Langmuir, 2000, Vol.16, pages 8182 to 8188	1-25

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K9/107, 47/34, 47/42, 31/409, A61P27/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K9/107, 47/34, 47/42, 31/409

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTplus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-206885 A (科学技術振興事業団) 2001.07.31, 【特許請求の範囲】、【実施例】、【0008】、【0052】 & EP 1253150 A1 & WO 01/55151 A1	1-25
Y	Shmidt-Erfurth, U. et al., Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration, ARCH. OPHTHALMOL., 1999, Vol.117, pp.1177-1187	1-25
Y	Wu, R. P. et al., INCORPORATION EFFICIENCY OF PORPHYRINS IN MICELLES., ABSTRACTS PAP. 224TH ACS NATIONAL MEET., 2002, CHED-181	1-25

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 07. 2004

国際調査報告の発送日

10. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C 3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	横山昌幸, 微粒子キャリアによるパッシブターゲッティング, Drug Delivery System, 1999, Vol.14, No.6, pp.449-457	1-25
A	Stapert, H. R. et al., Polyion Complex Micelles Encapsulating Light-Harvesting Ionic Dendrimer Zinc Porphyrins, Langmuir, 2000, Vol.16, pp.8182-8188	1-25